

**М. Р. Конорев, И. И. Крапивко, Т. М. Соболенко, А. В. Акулёнок,  
О. В. Курлюк, О. П. Дорожкина**

## **РИНИТ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Одной из побочных реакций лекарственных средств является неаллергический/неинфекционный ринит, проявляющийся преимущественно заложенностью носа. Возникновение лекарственно-индуцированного ринита может быть связано с интраназальным применением деконгестантов или же быть следствием системного действия лекарственных средств. Надежные критерии, позволяющие с уверенностью диагностировать лекарственно-индуцированный ринит, кроме временных корреляций, отсутствуют. Лечение предполагает отмену причинно-значимого лекарственного средства и назначение интраназальных глюкокортикоидов. В связи с широкой распространенностью ринит, индуцированный назальными деконгестантами, более известный под названием «медикаментозный ринит», является актуальной проблемой, требующей своевременного его выявления и лечения.*

**Ключевые слова:** *ринит, лекарственные средства, побочные реакции, лекарственно-индуцированный ринит, медикаментозный ринит, топические назальные деконгестанты, интраназальные глюкокортикоиды.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Ринит представляет собой острое или хроническое заболевание слизистой оболочки носа. Это собирательный термин, включающий совокупность симптомов, таких как гиперемия слизистой оболочки носа, затрудненность носового дыхания, насморк (ринорея), чихание, зуд в полости носа, нарушение обоняния (ан- или гипосмия), вызванные воспалением и/или нарушением нормальных функций слизистой оболочки [1].

Согласно международным согласительным документам, определены три основных клинических фенотипа ринита: аллергический, инфекционный и неаллергический/неинфекционный [2–4]. Важно подчеркнуть, что эпидемиология, патогенетические механизмы и подходы к терапии неаллергического варианта ринита до настоящего времени исследованы недостаточно. Предлагается выделять следующие подтипы неаллергических ринитов: лекарственно-индуцированный ринит; гормональный ринит; профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирритантами); ринит пожилых людей; ринит, вызванный пищевыми продуктами/алкоголем [3].

Возникновение лекарственно-индуцированного ринита (ЛИР) может быть свя-

зано как с местным применением назальных деконгестантов, так и быть следствием системного действия лекарственных средств (ЛС) [5, 6].

До настоящего времени ЛИР остается осложнением местной и/или системной фармакотерапии без надежных диагностических критериев, с недостаточно изученными механизмами формирования и подходами к его коррекции. Трудности диагностики связаны с неспецифическим характером симптомов, нередким сочетанием ЛИР с другими фенотипами ринитов, а также с недостаточной информированностью медицинских работников о возможности развития такой побочной реакции.

Цель исследования – представить современные данные об эпидемиологии, этиопатогенезе, диагностике и лечении лекарственно-индуцированного ринита.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведен поиск в базах данных PubMed, Medline, научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru, научно-практических журналах с использованием следующих ключевых слов: побочные реакции, лекарственно-индуцированный ринит, медикаментозный ринит (rhinitis medicamentosa), топические назальные деконгестанты, интраназальные глюкокор-

тикоиды. Финальный поиск осуществлен в феврале 2019 г. В работе использовали методы исследования: анализ, сравнение, группировку данных.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Побочные реакции (ПР), обусловленные фармакологическим действием ЛС, составляют около 80 % всех случаев осложнений фармакотерапии. Они являются прогнозируемыми дозозависимыми и специфичными (ПР типа А). Применение некоторых ЛС может сопровождаться развитием ринита, который получил название «лекарственно-индуцированный ринит» (drug-induced rhinitis). В его основе лежит способность ЛС оказывать воздействие на слизистую оболочку носовой полости, однако механизмы такого влияния в ряде случаев недостаточно ясны. ЛИР необходимо отличать от аллергического ринита, который возникает в результате IgE-опосредованной аллергической реакции на ЛС (ПР типа В) [2].

Ведущим клиническим симптомом ЛИР является заложенность носа. Выраженность затруднения носового дыхания различна, вплоть до полного его отсутствия, когда пациент дышит преимущественно ртом, возможно развитие гнусавости и нарушения обоняния. Выделения из носа, зуд в полости носа и чихание, как правило, не характерны. Постоянная заложенность носа приводит к значительному нарушению качества жизни пациента, становится причиной расстройства сна, снижения социальной активности и когнитивных функций [6–8].

Для понимания механизмов возникновения заложенности носа следует указать на имеющиеся особенности кровоснабжения носовой полости. К ним относится, прежде всего, наличие венозных сплетений, напоминающих пещеристые образования (кавернозную ткань). Наполнение кровью сосудов венозных сплетений зависит от тонуса замыкательных артерий и дроссельных вен (сосуды, имеющие своеобразные клапанные приспособления). Венозные сплетения под воздействием различных факторов (физических, химических, психогенных и др.) способны расширяться, что способствует быстрому набуханию слизистой оболочки и сужению носовых ходов.

В регуляции тонуса сосудов полости носа принимают участие вегетативная нервная система (симпатическая и парасимпатическая) и гуморальные факторы, как общие, так и образующиеся локально (сосудосуживающие – адреналин, норадреналин, вазопрессин, серотонин, ангиотензин; сосудорасширяющие – брадикинин, вазоактивный интестинальный пептид, кинины, простагландины, гистамин, оксид азота) [9]. Изменение артериального давления и объема циркулирующей крови также может способствовать расширению или сужению сосудов носовой полости.

В полости носа присутствуют различные рецепторы симпатической нервной системы, но их представительство и функции существенно отличаются. Результаты специальных исследований дают основания предположить, что возбуждение  $\alpha_1$ -адренорецепторов, расположенных преимущественно в стенках артерий, вызывает их сокращение, в то время как активация  $\alpha_2$ -адренорецепторов приводит к констрикции вен [10]. Основную функцию в реализации симпатических стимулов в полости носа берут на себя именно  $\alpha_2$ -адренорецепторы, превалирующие над рецепторами типа  $\alpha_1$  [11].

ЛС, модулирующие механизмы, участвующие в поддержании адекватного сосудистого тонуса носовой полости, могут приводить к возникновению ринита.

В настоящее время выделяют четыре типа ЛИР [2, 5]:

1. местно-воспалительный;
2. нейрогенный;
3. идиопатический;
4. ринит, связанный с применением интраназальных деконгестантов (медикаментозный ринит – rhinitis medicamentosa [5]).

#### **Местно-воспалительный тип ЛИР**

Развитие местно-воспалительного типа ЛИР ассоциируется с применением ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Гиперчувствительность к НПВС обусловлена нарушением метаболизма арахидоновой кислоты. Подавление активности циклооксигеназы первого типа (ЦОГ-1), вызванное НПВС, смещает метаболизм арахидоновой кислоты в сторону липоксигеназного пути. Это приводит к усилению образования цистеиниловых лейкотриенов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>),

ответственных за развитие воспалительного ответа в слизистой оболочке носовой полости. Особую роль играет повышенное образование  $\text{LTC}_4$ . У пациентов с гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте чаще встречается аллель С гена  $\text{LTC}_4$ -синтазы – фермента, ответственного за продукцию  $\text{LTC}_4$  [5, 12]. Симптомкомплекс, включающий риносинусит/носовые полипы, астму и гиперчувствительность к НПВС, известен под названием «аспириновая триада». В настоящее время для его обозначения рекомендуется использовать термин «Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease» (NERD) – «усугубляющееся НПВС респираторное заболевание». Важно отметить, что у пациентов с аспириновой триадой НПВС обостряют хронический риносинусит и астму, но не являются их первопричиной. В базисной терапии такого фенотипа астмы и ринита патогенетически обоснованным является применение антилейкотриеновых ЛС (монтелукаста) [13, 14].

При гиперчувствительности к НПВС наиболее безопасным анальгетическим и жаропонижающим ЛС является слабый ингибитор ЦОГ ацетаминофен (парацетамол). Однако примерно у 5 % пациентов с NERD возможно развитие реакций гиперчувствительности и при применении парацетамола. При необходимости противовоспалительной терапии для пациентов с NERD в некоторых случаях после проведения провокационных проб может быть подобран НПВС из группы селективных ЦОГ-2 ингибиторов [14]. Также в настоящее время разработаны протоколы десенсилизации ацетилсалициловой кислотой в ситуации, когда НПВС необходимы для лечения ишемической болезни сердца, ревматических болезней и др., а адекватная им замена отсутствует [15, 16].

#### Нейрогенный тип ЛИР

Нейрогенный тип ЛИР является следствием ослабления сосудосуживающих влияний симпатической нервной системы, участвующей в регуляции кровенаполнения сосудистого русла носовой полости. Симпатические, парасимпатические и сенсорные волокна концентрируются в кровеносных сосудах носа, слизистой оболочке и, в меньшей степени, секреторных железах. Адренергические симпатические нервные волокна содержат нейропептид-У

(NPY), который участвует в модуляции постганглионарных холинергических реакций, воздействуя на NPY-рецепторы в слизистой оболочке носа. В эксперименте было показано, что интраназальное применение NPY приводит к дозозависимому снижению кровотока в слизистой оболочке носа и сопровождается локальным снижением выработки оксида азота (NO) [17]. Таким образом, симпатическая иннервация обеспечивает снижение кровенаполнения, в том числе и кавернозной ткани носовых раковин. Подавление симпатической иннервации в носовой полости снижает эффекты норадреналина и NPY, что приводит к вазодилатации и венозному застою в полости носа.

К системным ЛС, применение которых может сопровождаться развитием ЛИР нейрогенного типа, относятся:  $\alpha_2$ -адреномиметики центрального действия (клонидин, гуанфацин, метилдопа); селективные агонисты имидазолиновых  $I_1$ -рецепторов (моксонидин, рилменидин); ганглиоблокаторы (триметофан, азаметоний, гексаметоний); симпатолитики (резерпин);  $\alpha_1$ -адреноблокаторы (доксазозин). Общим свойством всех этих ЛС является способность ослаблять влияния симпатической иннервации [5].

К нейрогенному типу ЛИР относят также ринит, индуцированный ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), такими как: силденафил, тадалафил, вardenafil. Считают, что ингибиторы ФДЭ-5 способны вызывать заложенность носа, имитируя механизм, лежащий в основе набухания слизистой оболочки носовой полости во время периода высокой сексуальной активности («honeymoon rhinitis», «ринит медового месяца») [5, 18]. Ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают локальную концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, опосредующего действие оксида азота, что приводит к вазодилатации.

#### Идиопатический тип ЛИР

Идиопатический тип ЛИР связан с применением ЛС разных фармакологических групп: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторов АПФ); блокаторов кальциевых каналов;  $\beta$ -блокаторов; эстрогенных средств, пероральных контрацептивов; диуретиков (хлоротиазид, гидрохлортиазид, амилорид); бензодиазепинов (хлордиазепоксид); трициклических антидепрессантов (амитриптилин);

классических нейролептиков, производных фенотиазина (хлорпромазин, тиоридазин); атипичных антипсихотических средств (рисперидон); противосудорожных ЛС (габапентин), а также некоторых других ЛС, например циклоспорина, используемого для иммунодепрессии [9].

Предполагаемым механизмом нежелательного воздействия на носовое дыхание ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов может быть их сосудорасширяющее действие. В числе других возможных механизмов обсуждают неиммунологическую активацию тучных клеток [19].

#### **Ринит, индуцированный интраназальными деконгестантами (медикаментозный ринит)**

Медикаментозный ринит (rhinitis medicamentosa) – термин, традиционно применяемый для обозначения симптомокомплекса, развивающегося в связи с применением интраназальных деконгестантов [6, 20].

В качестве интраназальных деконгестантов в настоящее время используют  $\alpha$ -адренергические агонисты, представленные имидазолинами (оксиметазолин, нафазолин, ксилометазолин), хотя сохраняет свое значение и производное  $\beta$ -фенилэтиламина – фенилэфрин.

Имидазолины являются  $\alpha_2$ -агонистами, фенилэфрин –  $\alpha_1$ -агонистом, действуют постсинаптически и вызывают вазоконстрикцию [21], тем самым уменьшая кровоток и отек слизистой оболочки носовой полости.

Агонисты  $\alpha$ -адренорецепторов широко используются в качестве интраназальных деконгестантов у пациентов с различными фенотипами ринитов [22]. Большинство деконгестантов относятся к ЛС безрецептурного отпуска и часто используются для самолечения. В мире ежегодно продается около 600 млн. упаковок деконгестантов, в России в 2014 г. продажа интраназальных деконгестантов составила 220,8 млн. упаковок [23]. По имеющимся сведениям, объем розничных продаж в Республике Беларусь в 2018 г. составил 12,5 млн. упаковок. Зарегистрированные в Республике Беларусь  $\alpha$ -адреномиметики для интраназального применения представлены в таблице.

**Патогенетические механизмы развития медикаментозного ринита (МР)** до настоящего времени точно не опре-

делены. Существует несколько гипотез развития МР. Согласно одной из них, МР является следствием длительной вазоконстрикции и ишемии в результате действия интраназальных деконгестантов. Интенсивная вазоконстрикция может приводить к повреждению слизистой оболочки носовой полости [24, 25]. Другая гипотеза связывает возникновение ринита с развитием эффекта привыкания (толерантности) [25, 26]. Вследствие повторяющейся на протяжении длительного времени интенсивной стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов уменьшается число адренорецепторов и понижается их чувствительность к эндогенным лигандам (нейромедиатор норадреналин) и экзогенно вводимым агонистам  $\alpha$ -адренорецепторов (интраназальные деконгестанты). В совокупности это ведет к снижению чувствительности (гипореактивности) гладкой мускулатуры сосудов к деконгестантам и, как следствие, стойкой вазодилатации и венозному застою в полости носа [25, 27].

Следует специально остановиться на двух важнейших следствиях развития явления привыкания. Во-первых, отказ от дальнейшего использования деконгестанта ведет к развитию синдрома отмены и ухудшению носового дыхания из-за возникшей десенситизации адренорецепторов к нейромедиатору норадреналину, ослабления адренергической синаптической передачи. Во-вторых, снижение эффективности интраназальных деконгестантов на фоне сохранения симптомов заложенности носа мотивирует пациентов на продолжение их дальнейшего применения. Продолжающееся применение ЛС для обеспечения должного эффекта требует увеличения дозы используемого деконгестанта, а это может стать причиной возникновения структурных изменений со стороны слизистой оболочки, включающих повреждение реснитчатого мерцательного эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток и секреторных желез, повышение васкуляризации и толщины слизистой оболочки [20, 28]. У некоторых пациентов даже несколько дней регулярного использования интраназальных деконгестантов приводит к формированию порочного круга, когда как отмена, так и эскалация дальнейшего приема сопровождаются заложенностью носа и усугублением нарушения носового дыхания.

Таблица. – Лекарственные средства назальных деконгестантов, зарегистрированные в Республике Беларусь

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Механизм действия	Продолжительность действия, ч
Нафазолин	Нафазолин, Нафазолин-Рубикон	$\alpha_2$ -адреномиметик	4-6
Ксилометазолин	Галазолин, Длйнос, Имидин Н, Ксилин, Ксиназол, Отривин, Ринекс, Риномарис, Ринорус, Септаназал, Снуп, Фармазолин, Эвказолин аква	$\alpha_2$ -адреномиметик	6-8
Оксиметазолин	Називин, Назол, Нозакар, Ноксивин, Нокспрей	$\alpha_2$ -адреномиметик	8-12
Фенилэфрин + диметинден	Виброцил, Риноцил, Милт	фенилэфрин – $\alpha_1$ -адреномиметик; диметинден – $H_1$ -антигистаминное ЛС	4-6

В патогенезе МР обсуждается роль бензалкония хлорида, часто используемого в интраназальных лекарственных формах в качестве консерванта. Он применяется с 1935 года и, по данным Американского колледжа токсикологии, является безопасным при использовании в концентрациях менее 0,1 % [29]. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что применение бензалкония хлорида сопровождается развитием ринита или усугублением его симптомов. Описано повреждение носового эпителия человека, связанное с применением интраназальных ЛС, содержащих бензалкония хлорид [9, 21, 30, 31]. В то же время, согласно обзору Maple B. et al., интраназальные ЛС, содержащие бензалкония хлорид, по-видимому, безопасны и хорошо переносятся как при краткосрочном, так и долгосрочном применении [29].

**Эпидемиология МР.** МР имеет место у 6–9% среди пациентов с симптомами персистирующей заложенности носа: ринологические клиники указывают на частоту встречаемости от 1 до 7%, а аллергологические – приблизительно у 9% пациентов [9].

**Диагностика МР.** Основным диагностическим критерием МР, кроме констатации наличия назальной обструкции (гиперемия и отек слизистой полости носа с нарушением носового дыхания и заложенностью носа) и уменьшения отека слизистой полости носа при воздействии вазоконстрикторов, является лекарственный анамнез, а именно указание на длительное

применение интраназальных деконгестантов [6].

Приводим клинический пример. На консультацию к аллергологу обратилась 31-летняя женщина с жалобами на заложенность носа в течение нескольких лет. Пациентка с детства страдает эпилепсией с частыми судорожными припадками. Последние 3 года получает комбинированную терапию (топирамат, финлепсин, амитриптилин). В течение 6 месяцев ежедневно применяет оксиметазолин интраназально для облегчения носового дыхания. Аллергоанамнез не отягощен. Аллергологическое обследование не выявило сенсibilизации к респираторным аллергенам. Заключение ЛОР-врача: вазомоторный ринит. В приведенном примере обращает на себя внимание длительный прием ЛС, побочной реакцией при приеме которых может быть заложенность носа (амитриптилин и топирамат) и формирование привыкания к интраназальным деконгестантам (оксиметазолин).

Пациенты с МР требуют проведения диагностического поиска с целью уточнения причин назальной обструкции, которая послужила поводом для использования топических деконгестантов [32]. Так, согласно проспективному исследованию D. Milosević et al., в которое вошли 92 пациента с МР, применение интраназальных деконгестантов связано с наличием острых инфекций верхних дыхательных путей (29,3 % пациентов), вазомоторного ринита (21,7 %), аллергического ринита (16,3 %), искривления перегородки носа (13,0 %),

полипоза носа (12 %), ринита, вызванного механической травмой (4,4 %), гормонального ринита (3,3 %) [33].

С целью унификации подходов к диагностике МР обсуждается необходимость разработки стандартизированных опросников/шкал для оценки назальных симптомов, применение риноманометрии и, в некоторых случаях, выполнение гистологического исследования слизистой оболочки полости носа [34].

**Лечение МР.** Первым шагом в лечении пациентов с МР является отмена интраназального деконгестанта, с применением которого связывают развитие заболевания [9]. При этом важно объяснить пациенту, что отмена ЛС может сопровождаться усилением заложенности носа, однако это нельзя интерпретировать как неправильность выбранной тактики лечения. Настойчивость врача и мотивация со стороны пациента являются важным условием успешности лечения МР.

Поскольку внезапное прекращение приема деконгестантов обычно сопровождается развитием синдрома отмены с усилением симптомов заложенности носа, отменять ЛС необходимо постепенно, под прикрытием фармакотерапии. С этой целью предлагалось использовать пероральные антигистаминные, антилейкотриеновые средства, седативные и снотворные средства, интраназальные антихолинергические ЛС, пероральные глюкокортикоиды (ГК), назальные капли с дексаметазоном, триамцинолоном, кромолином, инъекции ГК в нижние носовые раковины. Однако эффективность этих методик и ЛС никогда не была подтверждена в рандомизированных исследованиях [9, 20]. Как и в лечении других видов неаллергических ринитов, может быть полезным орошение слизистой носовой полости изотоническим солевым раствором [35].

Единственными ЛС, эффективность которых при МР была доказана не только в экспериментальных, но и в клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, являются интраназальные ГК. В настоящее время интраназальные ГК рассматриваются как наиболее эффективные ЛС, доступные для лечения ЛИР [5, 6]. ГК необходимы для уменьшения симптомов ринита на период отмены деконгестанта, с применением которого связывают персистирующий ринит.

Эффективность интраназальных ГК связывают с их местным действием, поскольку их назначение в сопоставимых дозах перорально не обеспечивает должного эффекта. Современные интраназальные ГК являются безопасными, если их назначать в рекомендованных дозах. Интраназальное применение обеспечивает создание эффективной локальной концентрации используемого ГК, риск развития системных ПР при этом минимальный, так как они быстро превращаются в малоактивные метаболиты при попадании в системный кровоток. Отсутствуют убедительные доказательства того, что какой-либо интраназальный кортикостероид превосходит другие по своей клинической эффективности.

В Республике Беларусь по данным УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» зарегистрированы следующие ГК для интраназального применения: флутиказона фураат (авамис), флутиказона пропионат (назофан, фликсоназе), будесонид (будесонид-интели), мометазон (назонекс, морис, морезон, апо-мометазон). Их выпускают и применяют в виде дозированных назальных спреев. Все они являются сильнодействующими синтетическими ГК, предназначенными для местного применения. Подавляют пролиферацию тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Уменьшают продукцию медиаторов воспаления и других биологически активных веществ и оказывают противовоспалительное действие на слизистую оболочку носа, что способствуют ослаблению проявлений ринита. При интраназальном применении системная биодоступность ГК незначительная из-за низкой абсорбции и интенсивного метаболизма после попадания в системный кровоток.

Рекомендуемые дозы составляют по 2 дозы в каждую половину носа 1 раз в сутки – для ЛС флутиказона фураата 110 мкг/сутки; флутиказона пропионата – 200 мкг/сутки; будесонида – 256 мкг/сутки; мометазона – 200 мкг/сутки. Для развития максимального клинического эффекта обычно требуется 1–2 недели.

ПР при применении ГК в форме назальных спреев включают раздражение слизистой оболочки носа, жжение, сухость, чиханье и носовые кровотечения. Риск развития системных ПР минималь-

ный из-за низкой системной биодоступности. Однако при одновременном применении с ингибиторами цитохрома CYP 3A4 (макролидные антибиотики, противогрибковые азолы, ингибиторы протеазы ВИЧ), с участием которого ГК метаболизируются, возможно появление специфических для ГК системных ПР. Это обстоятельство необходимо учитывать особенно при использовании в высоких дозах в течение длительного периода.

Применение любых интраназальных ГК при беременности возможно только в том случае, если ожидаемый эффект лечения превышает потенциальный риск для плода. Все интраназальные ГК отнесены к категории «С» риска применения ЛС при беременности (FDA, США). Исключение составляет будесонид, чья категория была изменена с «С» на «В» (более безопасную) после анализа данных шведского регистра новорожденных с 1995 по 2001 год, которые не показали какой-либо существенной связи между серьезными врожденными пороками развития и использованием интраназального будесонида беременными женщинами [36].

Согласно недавнему обзору безопасности интраназальных спреев ГК во время беременности, не было выявлено существенной связи врожденных пороков развития с интраназальным применением беклометазона, будесонида, флутиказона пропионата, флутиказона фууроата или мометазона. При этом мометазон и флутиказона фууроат рекомендуется в качестве начального варианта терапии интраназальными ГК во время беременности, учитывая самые низкие показатели системной биодоступности (мометазон – менее 0,1 %, флутиказона фууроат – 0,5 %). Флутиказона пропионат может рассматриваться как вариант во время беременности из-за его безопасности и низкой системной биодоступности (менее 1 %). Беклометазон в связи с относительно высокой системной биодоступностью (44 %) не рекомендуется во время беременности при наличии более безопасных интраназальных ГК [37].

В педиатрической практике из-за недостаточности данных о безопасности мометазона фууроат разрешен к применению у детей с 2-х лет, флутиказона пропионат – с 4-х лет, будесонид и флутиказона фууроат – с 6-ти лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные ЛС могут вызывать назальные симптомы, прежде всего, заложенность носа. Лекарственно-индуцированный ринит (ЛИР) можно разделить на две подгруппы: вызванный системным применением ЛС и обусловленный злоупотреблением интраназальными деконгестантами. Выделяют четыре типа ЛИР: местно-воспалительный, нейрогенный, идиопатический и ринит, связанный с применением интраназальных деконгестантов, известный как медикаментозный ринит (rhinitis medicamentosa). Развитие местно-воспалительного типа ЛИР связано с приемом ацетилсалициловой кислоты и других НПВС. Ряд ЛС вызывает ЛИР через нарушение нейрогенной регуляции тонуса сосудов носовой полости. К ним относятся  $\alpha_2$ -адреномиметики центрального действия, селективные агонисты имидазолиновых  $I_1$ -рецепторов, ганглиоблокаторы, симпатолитики,  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, ингибиторы ФДЭ-5. Многие ЛС индуцируют ЛИР по неизвестному механизму (идиопатический тип). Ринит, индуцированный длительным применением интраназальных деконгестантов, связан с бесконтрольным применением этих ЛС, нередко сопровождается феноменом привыкания и формированием структурных изменений в слизистой оболочке носовой полости. Для предотвращения развития медикаментозного ринита важно информирование пациентов о потенциальных рисках, связанных с бесконтрольным применением топических деконгестантов. ЛИР может сочетаться с аллергическим ринитом и другими типами неаллергических ринитов. Для пациентов с ЛИР важен тщательный сбор анамнеза заболевания и фармакологического анамнеза. И медицинские работники, и пациенты должны знать, что применение некоторых ЛС может вызывать ринит. Несмотря на указание в инструкции по применению определенных ЛС о возможности развития такой ПР, из-за постоянных симптомов ринита ЛИР часто не диагностируется. Когда это возможно, причинно-значимое ЛС должно быть отменено или заменено. Когда это невозможно, для уменьшения симптомов применяются интраназальные ГК. При рините как компоненте аспириновой триады (NERD) возможна десенсибилизация ацетилсалициловой кислотой и

применение монтелукаста. При всех типах ЛИР может быть полезно носовое орошение солевыми растворами. До настоящего времени ЛИР остается заболеванием с недостаточно изученными этиологией, механизмами формирования и подходами к фармакотерапии.

### SUMMARY

M. R. Konorev, I. I. Krapivko,  
T. M. Sobolenko, A. V. Akulenok,  
O. V. Kurlyuk, O. P. Dorozhkina  
RHINITIS AS MANIFESTATION OF THE  
DRUG ADVERSE REACTION

One of the drug adverse reactions is non-allergic / non-infectious rhinitis manifested mainly by nasal congestion. The onset of drug-induced rhinitis may be associated with the intranasal use of decongestants or may be due to the systemic action of drugs. Reliable criteria allowing to diagnose drug-induced rhinitis for sure, except time correlations, are absent. Treatment includes withdrawal the causative drug and administration of intranasal glucocorticoids. Due to the widespread prevalence rhinitis induced by nasal decongestants, better known as «rhinitis medicamentosa», is an urgent problem requiring prompt diagnosis and treatment.

Keywords: rhinitis, drugs, adverse reactions, drug-induced rhinitis, rhinitis medicamentosa, topical nasal decongestants, intranasal glucocorticoids.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet, J. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD) / J. Bousquet, C. Bachert, G.W. Canonica // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 428–433.
2. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report / N. G. Papadopoulos [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70, № 5. – P. 474–494.
3. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / P.W. Hellings [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, № 11. – P. 1657–1665.
4. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 / W. J. Fokkens [et al.] // *Rhinology.* – 2012. – Vol. 50 (Suppl. 23). – P. 1–298.
5. Varghese, M. Drug-induced rhinitis / M. Varghese, M. C. Glaum, R. F. Lockett // *Clinical et Experimental Allergy.* – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 381–384.
6. Шиленкова, В. В. Медикаментозный ринит: вопросы и ответы / В. В. Шиленкова // *Медицинский совет.* – 2017. – № 8. – С. 112–115.
7. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review / O. Vandenplas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 1274–1286.
8. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity / D. E. Stull [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23, № 4. – P. 811–819.
9. Rukhadze, M. Drug-induced rhinitis / M. Rukhadze, M. Gotua, A. Gamkrelidze // *Curr. Treat Options Allergy.* – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 69–84.
10. Pharmacological characterization of postjunctional alpha-adrenoreceptors in human nasal mucosa / M.R. Corboz [et al.] // *Am. J. Rhinol.* – 2005. – Vol. 19, № 5. – P. 495–502.
11. Lacroix, J. S. Adrenergic and non-adrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa / J. S. Lacroix // *Acta Physiol. Scand. Suppl.* – 1989. – Vol. 581. – P. 1–63.
12. Sanak, M. Genetics of aspirin induced asthma / M. Sanak, A. Szczeklik // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55, № 2. – P. 45–47.
13. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M. L. Kowalski [et al.] // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68, № 10. – P. 1219–1232.
14. Нестероидные противовоспалительные препараты как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение / Н. Г. Астафьева [и др.] // *Лечащий врач.* – 2016. – № 4. – С. 7–11.
15. Stevenson, D.D. Aspirin Desensitization in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Consideration of a New Oral Challenge Protocol / D.D. Stevenson, A.A. White // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 932–933.
16. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения / Н. Г. Астафьева [и др.] // *Лечащий врач.* – 2018. – № 4. – С. 7–18.
17. Functional effects of neuropeptide



- Y receptors on blood flow and nitric oxide levels in the human nose / A. Cervin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, № 5. – P. 1724–1728.
18. Nose-bleeds after sildenafil (Viagra) / L. A. Hicklin [et al.] // *J. R. Soc. – Med.* – 2002. – Vol. 95, № 8. – P. 402–403.
19. Subramanian, H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases / H. Subramanian, K. Gupta, H. Ali // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 3. – P. 700–710.
20. Ramey, J. T. Rhinitis Medicamentosa / J. T. Ramey, E. Bailen, R. F. Lockey // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 148–155.
21. Graf, P. M. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment / P. M. Graf // *Treat. Respir. Med.* – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 21–29.
22. Empey, D. W. Nasal Decongestants / D. W. Empey, K. T. Medder // *Drugs.* – 1981. – Vol. 21, № 6. – P. 438–443.
23. Варвянская, А. В. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов / А. В. Варвянская, А. С. Лопатин // *Российская ринология.* – 2015. – № 4. – С. 50–56.
24. Andersson, K. E. Adrenoceptors in the control of human mucosal blood flow / K. E. Andersson, M. Bende // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1984. – Vol. 93, № 2. – P. 179–182.
25. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics / L.S. Goodman [et al.]; editors-in-chief Laurence L. Brunton. – 13th ed. – New York : McGraw-Hill, Health Professions Division, 2018. – 1423 p.
26. Lockey, R. F. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose / R. F. Lockey // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 1017–1018.
27. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel / G. Mortuaire [et al.] // *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* – 2013. – Vol. 130, № 3. – P. 137–144.
28. Lin, C. Y. Mucosal changes in rhinitis medicamentosa / C. Y. Lin, P. H. Cheng, S. Y. Fang // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2004. – Vol. 113, № 2. – P. 147–151.
29. Marple, B. Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions / B. Marple, P. Roland, M. Benninger // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 130, № 1. – P. 131–141.
30. Graf, P. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis / P. Graf, J. Enerdal, H. Hallen // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1999. – Vol. 125, № 10. – P. 1128–1132.
31. Hallen, H. Benzalkonium chloride in nasal decongestive sprays has a long-lasting adverse effect on the nasal mucosa of healthy volunteers / H. Hallen, P. Graf // *Clin. Exp. Allergy.* – 1995. – Vol. 25, № 5. – P. 401–405.
32. Носуля, Е. В. Медикаментозный ринит / Е. В. Носуля // *Вестник оториноларингологии.* – 2017. – № 3. – С. 84–90.
33. Pathologic conditions associated with drug-induced rhinitis / D. Milosević [et al.] // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2004. – Vol. 132, № 1–2. – P. 14–17.
34. Zucker, S. M. Management of Rhinitis Medicamentosa: A Systematic Review / S. M. Zucker, B. M. Barton, E. D. McCoul // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2018. – Vol. 160, № 3. – P. 429–438.
35. Sur, D. K. C. Chronic Nonallergic Rhinitis / D. K. C. Sur, M. L. Plesa // *Am. Fam. Physician.* – 2018. – Vol. 98, № 3. – P. 171–176.
36. Norjavaara, E. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide / E. Norjavaara, M. G. De Verdier // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 111, № 4. – P. 736–742.
37. Alhussien, A. H. Safety of intranasal corticosteroid sprays during pregnancy: an updated review / A. H. Alhussien, R. A. Alhedaithy, S. A. Alsaleh // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2018. – Vol. 275, № 2. – P. 325–333.

**Адрес для корреспонденции:**

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе 27,  
УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра общей и клинической фармакологии  
с курсом ФПК и ПК,  
тел. раб.: 8(0212) 58-13-87,  
Конорев М. Р.

Поступила 19.03.2019 г.